

7. W2189-02

CRYSTALLINE CELLULOSE AND ITS PRODUCTION**Publication number:** JP11152233**Publication date:** 1999-06-08**Inventor:** DAIBU KAZUHIRO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** **A61K47/38; C08L1/00; A61K47/38; C08L1/00; (IPC1-7): A61K47/38; C08L1/00****- european:****Application number:** JP19970319576 19971120**Priority number(s):** JP19970319576 19971120**Report a data error here****Abstract of JP11152233**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a crystalline cellulose which is fine in the disintegration and high in the moldability when used as tablets or the like. **SOLUTION:** This crystalline cellulose possesses an average degree of polymerization of 100-375 and is composed of particles which pass through 75 μ m sieves and leave 70 wt.% or more based on the whole weight on 38 μ m sieves. The particles possess the ratio between major and minor axes of 2.0 or more in the average value.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

7. W2189-02

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-152233

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月8日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

B

C 0 8 L 1/00

C 0 8 L 1/00

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平9-319576

(22) 出願日

平成9年(1997)11月20日

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 大生 和博

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成
工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 結晶セルロース及びその製法

(57) 【要約】

【課題】 錠剤等に用いたとき、崩壊性が良好で成形性が高い結晶セルロースを提供する。

【解決手段】 平均重合度が100～375、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上で、かつ、粒子の長径短径比の平均値が2.0以上であることを特徴とする結晶セルロース。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均重合度が100～375、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上、かつ、粒子の長径短径比の平均値が2.0以上であることを特徴とする結晶セルロース。

【請求項2】 75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上で、かつ、粒子の長径短径比の平均値が2.0以上となるように篩分することを特徴とする請求項1記載の結晶セルロースの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬用途において使用される結晶セルロースであって、圧縮成形性が改良された結晶セルロースに関する。

【0002】

【従来の技術】多くの医薬用粉体原料は、圧縮しても成形しないために、圧縮成形性をもつ賦形剤を配合する必要がある。結晶セルロースは圧縮成形性をもつ賦形剤として知られ、医薬分野において長年使用されている。医薬品分野において原料粉体を成形し圧縮成形物（錠剤）とすることは、輸送や使用に際して磨損や破壊が生じない強度を付与することなど、取り扱い性の改善や機能の付与という点で大きな利点を生じる。

【0003】製薬メーカーにおいては、原料粉体の錠剤化に際し、錠剤中の主剤（粉体原料）の配合量が多い場合、例えば、医薬品分野における小形錠製造の場合などには、賦形剤の配合量が著しく制限されるため所望の錠剤の強度を得られない問題や、また、所望の錠剤の強度を得るために過剰な圧縮成形力をかけざるを得ない場合などには、圧縮成形機（打錠機）に負担を掛け、部品の消耗を早めてしまうし、フィルムコーティングを施した顆粒と賦形剤を混合し、打錠して錠剤（このような錠剤を顆粒含有錠という）を得る場合や酵素や抗生物質を錠剤化する場合には、フィルムの損傷や酵素、抗生物質の変質が生じるなどの問題がある。

【0004】上記の問題を解決するためには、結晶セルロースの特性については、少量でより高い成形性を付与する、あるいは低打圧でも高い成形性を付与するなど成形性の大幅な改善が必要となる。一方医薬品錠剤における錠剤には、服用後のすばい薬理効果の発現のために錠剤の崩壊時間が短いことが要求される。これまで結晶セルロースの成形性を改善するためには、結晶セルロースを微粉砕して粒子個々の接触面積を増大させたり（特開昭63-267731号公報）、あるいはセルロース粉末を多孔性にして粒子自身の密度を下げる工夫がなされてきた（特開平2-84401号公報）。しかし、特開昭63-267731号公報記載の発明品や特開平2-84401号公報記載の発明品では、高い成形性を示すものの、錠剤の間隙（導水管）も減少してしまうので錠剤の崩壊性が著しく悪いという欠点があった。

【0005】高成形性でかつ速崩壊性の両者の機能をバランス良く付与した結晶セルロースとしては、セルロース質物質を酸加水分解あるいはアルカリ酸分解して得られる平均重合度100～375、酢酸保持率280%以上で、かつ、定数a及びbがそれぞれ0.85～0.90、0.05～0.10の川北の式で表される圧縮特性を有する結晶セルロース（特開平6-316535号公報）がある。また、これは該セルロース粒子を固形分濃度40重量%以下、pH5～8.5、電気伝導度300 μ S/cm以下の湿潤又は水分散状態で100℃以上に加熱し、乾燥することによって得られるもので、500mgを100kgf/cm²で10秒間圧縮することにより得られる底面の面積が1cm²である円柱状成形体の直径方向の破壊強度が10kgf以上、崩壊時間が100秒以内を達成している。

【0006】現在のところ前述の崩壊性を示すもので、特開平6-316535号公報記載の発明品を超える成形性を示すものは見あたらない。特開平6-316535号公報記載の発明品が、従来の結晶セルロースに比較し高成形性の付与を可能とした理由の一つとして、¹H-NMRスペクトル法にて測定される吸着水横緩和時間が0.00024秒以内であるため吸着水と水素結合しやすいようなセルロース分子の水酸基がより多く存在し、圧縮成形に寄与できる水酸基の量が多いことが挙げられている。

【0007】前述のように結晶セルロースの成形性の向上は、製薬メーカーの現状の問題を克服し、さらには従来不可能であった薬物の錠剤化を可能にする等製剤設計に大きく寄与するものであるが、特開平6-316535号公報記載の発明品よりもなお、さらに一層の成形性向上が望まれる場合がある。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の如き要望を満たすもので、錠剤等に用いたとき、圧縮成形性が著しく改良され、かつ、崩壊性にも優れた結晶セルロースを提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記のような現状に鑑み、結晶セルロースの粒子形態の変化、すなわち粒子形状の変化に着目し、粒子形状と錠剤の破壊強度の関係について鋭意検討した結果、本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、平均重合度が100～375、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上、かつ、粒子の長径短径比の平均値が2.0以上であることを特徴とする結晶セルロース、及びその製法に関する。

【0010】以下、本発明について詳細に説明する。本発明でいう結晶セルロースは、精製木材パルプ、竹パルプ、コットンリンター、ラミー等のセルロース質物質を酸加水分解、あるいはアルカリ酸分解、酵素分解、ス

チームエクスプロージョン分解等によって解重合した後精製して得られるものであり、平均重合度は100~375、好ましくは150~375、さらに好ましくは180~300の白色粉末状の物質である。この物質は特定の重合度を有するために、セルロース粉末の中でも特に高い成形性を有するものであるが、その平均重合度は100~375であることが必要がある。平均重合度が100未満だと成形性が不足するので好ましくなく、また、375を超えると繊維性が現れるため粉体として流動性及び崩壊性が低下するので好ましくない。

【0011】また、結晶セルロースの機能を失わない程度に、ヘミセルロース、リグニン、油脂などの成分を含んでも良い。その含有量は水分を除いた本発明の結晶セルロースのおおよそ10%以下である。本発明の結晶セルロースは、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上で、かつ、粒子の長径短径比の平均値が2.0以上であることが必要である。この理由について以下に説明する。

【0012】結晶セルロースの粒度と粒子形状の関係について本発明者が精査した結果、エアージェットシーブ (ALPINE製エアージェットシーブA200LS型) を使用して篩分した粒度分画のうち、75 μ m以上の粒子あるいは38 μ mより小さな粒子は丸状の粒子が多く、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残る粒子は棒状の粒子が多いことを見いだした。ここで使用した篩とはJIS標準篩 (Z8801-1987) である。

【0013】さらに、結晶セルロース粒子の粒子形状と錠剤の破壊強度との関係についても精査した結果、粒子形状が棒状になるほど、すなわち、粒子の長径短径比が大きくなるほど錠剤の破壊強度が高くなることを見いだした。すなわち、錠剤の破壊強度の向上に寄与する粒子は棒状粒子であり、これらの粒子を多く存在させることにより錠剤の破壊強度が高まることが明らかになった。

【0014】特開平6-316535号公報記載の発明品は、エアージェットシーブを使用し篩分したとき、75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子の長径短径比の平均値は2.0未満である。本発明者が見いだした知見によれば、さらに錠剤の破壊強度を高めるためには粒子の長径短径比を増大させる必要がある。そのためには、特開平6-316535号公報記載の発明品を篩分し、例えば、エアージェットシーブ篩分により75 μ m篩を通過し38 μ mに残留する粒子を集める等により、粒子の長径短径比の平均を2.0以上にすることが可能となるのである。このようにして結晶セルロース粉体中の棒状粒子の割合を増加させ、粒子の長径短径比の平均値を2.0以上にすると、特開平6-316535号公報記載の発明品から造られる錠剤の錠剤硬度に比較して、驚くべきことに1割以上の硬度の向上が達成できることが判明した。

【0015】なお、特開平6-316535号公報記載

の発明品を篩分して得た75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子が全重量の70%以上でかつ粒子の長径短径比の平均値が2.0以上としたものは、特開平6-316535号公報記載の発明品中、500mgを100kgf/cm²で10秒間圧縮することにより得られる底面の面積が1cm²である円柱状成形体の直径方向の破壊強度が最も高いものに比較しても、1割以上の硬度の向上が認められた。

【0016】上述したように、粒子の長径短径比が大きい棒状粒子は、例えば、エアージェットシーブを使用して篩分した時には75 μ m篩を通過し38 μ m篩上に残留する粒子群中に多く存在するので、平均粒子径は38~75 μ mの範囲に全重量に対して70%以上入ることが好ましい。粒子の長径短径比が粉体の錠剤の破壊強度に影響を及ぼすことに関しては、Effects of Particle Shape and size on the Tensile Strength of Powders (I. Nikolakakis and N. Pilpel, Powder Technology, 56, 95-103, 1988) や、The effect of particle shape on the mechanical properties of powders (L. W. Wong, N. Pilpel, International Journal of Pharmaceutics, 59, 145-154, 1990) などに記載があるが、前者は酸化鉄、銅フタロシアニン、炭酸カルシウム、ジソディウムクロモグリケート、ガラスについて、後者はスターチ1500、塩化ナトリウム、乳糖、Emcompressについての記載があるのみで、結晶セルロースについては知られていなかったものであり、本発明は、結晶セルロースの錠剤の破壊強度が粒子の長径短径比に依存することを見いだした点で、従来の知見からは予想外のことである。

【0017】さらに本発明の結晶セルロースは、見掛け比容積について特に制限はないが、4.5~7.0cm³/gが好ましく、さらに好ましくは5.0~6.5cm³/gである。粒子形状が棒状の粒子が増加し粒子の長径短径比の平均値が2.0を超えると粒子の充填性が悪くなり、見掛け比容積は5.0cm³/g以上となる。しかし7.0cm³/gを超えると粉体の流動性が低下する傾向がある。

【0018】本発明でいう篩分とは、ロータップ式篩粉機やエアージェットシーブなどの篩粉機を用いる方法や、工業的には粉体を適当なメッシュサイズの金属製の網(シフター)を通す方法などをいうが、その他粉体を特定の粒子の大きさの粒度分布に制御する方法全てを含む。本発明の結晶セルロースを得るために行う篩分に供する結晶セルロースの製造方法は、上述した方法中、長径短径比の大きな粒子を多く生じさせるという観点から

特開平6-316535号公報記載の方法が望ましい。
すなわち、セルロース質物質を酸加水分解し、必要があればその前後に機械的処理（磨砕等）を施すことによりセルロース粒子を得た後精製する。得られたセルロース粒子は、固形分濃度が40重量%以下、好ましくは10～23重量%、25℃におけるpHが5～8.5、電気伝導度が300 μ S/cm以下の湿潤状態あるいは水分散状態で100℃～120℃で加熱処理し、ドラム乾燥機やベルト乾燥機あるいは100℃以上の水蒸気を用いた二流体ノズルで噴霧乾燥する方法等により乾燥する方法で得られた結晶セルロースであることが望ましい。

【0019】また、本発明の結晶セルロースは、主として錠剤や顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等の体を成す成形組成物として使用される。成形方法の例として主要なものは、直接粉末圧縮法による成形である。直接粉末圧縮法とは、医薬品薬効粉末と種々の添加剤を一度に、あるいは何度かに分けて混合し、ついで、その混合粉末を金型（臼）に充填して杵で圧縮することにより錠剤を製造する方法である。圧縮成形機としては、一般に用いられている単発打錠機、ロータリー打錠機などを使用することができ、混合粉末の流動性が劣る場合は、強制フィーダーの使用が好ましい。

【0020】本発明の結晶セルロースの使用量は、通常、混合粉末重量に対して1～99重量%である。結晶セルロースの量として、1重量%未満では成形機能が十分には発揮できない場合があり、99重量%以上では医薬品薬効粉末含量が少ないため、治療に有効な濃度を十分には達成し得ないか、あるいは薬効成分の分離偏析が著しく実用的でない。結晶セルロースの成形性機能の発揮という観点からは、好ましくは5～70重量%、特に10～50重量%の使用が好ましい。

【0021】

【発明の実施の形態】以下、実施例により本発明をさらに説明するが、これらは本発明の範囲を制限するものではない。なお、実施例、比較例におけるセルロース粒子水分散体、粉体試料及び錠剤の物性等の測定方法は以下の通りである。

【0022】・平均重合度 [—]

INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY Vol. 42, No. 3 p 502～507 (1950) に記載された銅安溶液粘度法により測定した値。

・粒子の長径短径比 [—]

1個の粒子の光学顕微鏡像を画像解析（装置：Hyper 700、ソフトウエア：Image hyper、共に（株）インタークエスト製）処理した時、粒子に外接する長方形のうち、面積が最小となる長方形の長辺と短辺の比（長辺/短辺）であり、その平均値とは、少なくとも粒子400個について求めた長径短径比の平均値である。

【0023】・pH [—]

セルロース水分散体を25℃に調整し、ガラス電極式水素イオン濃度計（東亜電波工業（株）製、pHメーター；HM-20E型）にて測定する。

・見掛け比容積 [cm^3/g]

100 cm^3 のガラス製メスシリンダーに粉体試料を定量フィーダーなどを用い、2～3分かけて粗充填し、粉体層上面を筆のような軟らかい刷毛で水平にならしその容積を読みとり、これを粉体試料の重量で除した値である。粉体の重量は、容積が70～100 cm^3 程度になるように適宜決定する。

【0024】・圧縮特性（川北の式の定数aおよびb）
粉体試料0.50gを精秤し、底面積が1 cm^2 の円柱状成形体を調製することができる片側圧縮タイプの金型に仕込み、ハンドプレスにて200、400、800、1200、1600 kgf/cm^2 まで圧縮し、この圧力で10秒間保持し、次いで錠剤を取り出す。各圧力で10個、計50個の錠剤を製し、それぞれの重量と厚みを測定し、粉体の体積減少率（C）を次式より計算する。

【0025】 $C = (V_0 - V) / V_0$

（ここで、 V_0 は前述した粉体の見掛け比容積 [cm^3/g]であり、 V は錠剤の比容積 [cm^3/g]を表す。）

圧縮圧力PとP/Cの関係を最小自乗法で直線回帰し（ $P/C = S + P \cdot T$ ）、その傾きTと切片Sより川北の式の定数aとbを計算する。

【0026】（ $a = 1/T$ 、 $b = T/S$ ）

・粒度分布及び平均粒径

粉体試料の粒度分布および平均粒径は、エアージェットシーブによりJIS標準篩を用いて試料50gを5分間篩分することにより粒度分布を求め、その累積50重量%の粒度を平均粒径とした。

【0027】・錠剤の破壊強度 [kgf]

粉体試料0.30gを精秤し、底面積が1 cm^2 の円柱状成形体を調製することができる片側圧縮タイプの金型に仕込み、ハンドプレスにて100 kgf/cm^2 まで圧縮し、この圧力で10秒間保持し、錠剤を調製する。シュロインゲル硬度計（フロイント産業（株）製、6D型）で錠剤の直径方向に荷重を加え、破壊したときの荷重で表す。繰返し数は10でその数平均値をとる。

【0028】・錠剤の崩壊時間 [s]

第十三改正日本薬局方、一般試験法、錠剤の崩壊試験法に準じて崩壊試験を行う。崩壊試験機は富山産業（株）製NT-2HS型を用い、試料6個の数平均をとる。

【0029】

【実施例】市販DPパルプを細断し、10%塩酸水溶液中で105℃で30分間加水分解して得られた酸不溶解残渣を濾過、洗浄、pH調整、濃度調整を行い、固形分濃度17%、pH6.4、電気伝導度120 μ S/cm

7

のセルロース粒子分散体を得た。

【0030】これをドラム乾燥機（楠木製作所KDD-1型、スチーム圧力 3.5 kgf/cm^2 、ドラム表面温度 136°C 、ドラム回転数 2 rpm 、溜め部水分散体温度 100°C ）で乾燥後、ハンマーミルで粉碎し、目開き $425\mu\text{m}$ の篩で粗大粒子を除き、特開平6-316535号公報記載の発明品に相当する粉末を得た。さらにこの粉末を、エアージェットシーブを使用して目開き $75\mu\text{m}$ 篩で粗大粒子を除き、目開き $38\mu\text{m}$ 篩で微細粒子を除くことにより試料Aを得た。

10

【0031】

【比較例】実施例で調製した特開平6-316535号公報記載の発明品に相当するものを試料Bとした。これは特開平6-316535号公報記載の発明品の中でも、 500 mg を 100 kgf/cm^2 で10秒間圧縮することにより得られる底面の面積が 1 cm^2 である円柱状成形体の直径方向の破壊強度が最も高いものである。

【0032】実施例（試料A）、比較例（試料B）の粉体物性および錠剤特性を表1に示す。

20

【0033】

【表1】

30

8

試料	粒子の 長径短径 比 [-]	粉体物性								錠剤物性			
		平均 重合度 [-]	川北の式		粒度分布 [wt%]				平均 粒徑 [μ m]	見掛け 比容積 [cm ³ /g]	破壊 強度 [kgf]	崩壊 時間 [s]	
			a	b	106-75 [μ m]	75-45 [μ m]	45-38 [μ m]	38-0 [μ m]					
実施例	A	2.413	205	-	-	0.00	61.60	38.40	0.00	50.70	6.3	16.0	60
比較例	B	1.954	205	0.892	0.0860	20.34	20.40	12.70	46.56	39.90	5.4	14.2	55

【0034】

【発明の効果】本発明の結晶セルロースは、錠剤等に用いたとき、圧縮成形性がきわめて優れており、かつ崩壊性も良好であることから、医薬用途において有用である。